

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Ježić

**TERAPIJSKI UČINAK VARFARINA
KOD BOLESNIKA S FIBRILACIJOM
ATRIJA**

Diplomski rad



Zagreb, 2016.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Antona Šmalcelja i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

Popis kratica

1. FA – fibrilacija atrijska
2. SA čvor – sinoatrijski čvor
3. DA – desni atrij
4. EKG – elektrokardiogram
5. AV čvor – atrioventrikularni čvor
6. ESC – European Society of Cardiology, Europsko kardiološko društvo
7. INR – International normalized ratio
8. NSAID – Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
9. AVK – Antagonisti vitamina K
10. NOAK – Novi oralni antikoagulantni lijekovi
11. ASA – Acetilsalicilna kiselina
12. PV – Protrombinsko vrijeme
13. VKOR C1 – Vitamin K epoksid reduktaza kompleks 1
14. OAK – Oralna antikoagulantna terapija
15. BIS – Bolnički informacijski sustav
16. MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti
17. TIA – Tranzitorna ishemijska ataka
18. CAD – Koronarna arterijska bolest
19. HA – Hypertensio arterialis
20. DM – Diabetes mellitus
21. AF – Atrial fibrillation, fibrilacija atrijska
22. VKA – Vitamin K antagonists
23. NOAC – Novel oral anticoagulants
24. PT – Prothrombin time

Sadržaj

1	Sažetak	
	Ključne riječi	
2	Summary	
	Keywords	
3	Uvod	1
4	Hipoteza	4
5	Opći i specifični ciljevi rada	5
	5.1 Opći ciljevi rada	5
	5.2 Specifični ciljevi rada	5
6	Materijali i metode	6
	6.1 Prikupljanje podataka	6
	6.2 Određivanje indikacije za OAK	6
	6.3 Definiranje neadekvatno liječenih pacijenata	7
	6.4 Statističke metode	7
7	Rezultati	8
8	Rasprava	12
9	Zaključci	15
10	Zahvale	16
11	Literatura	17
12	Životopis	19

Popis slika

1	Djelovanje varfarina	3
2	Prikaz raspodjele uzorka	8
3	Terapijski efekt varfarina	10
4	Prikaz pacijenata s komorbiditetima unutar i izvan preporučenog terapijskog raspona PV-INR vrijednosti	11

Popis tablica

1	ESC smjernice za terapiju nevalvularne FA. Pacijentima koji imaju broj bodova veći ili jednak 1 potrebna je oralna antikoagulantna terapija (OAK) . .	6
2	Terapija preporučena pacijentima	9
3	Prikaz udjela neadekvatno liječenih pacijenata s anamnezom opterećenom rizičnim čimbenicima	9

1. Sažetak

Autori: Ivana Ježić

Naslov rada: Terapijski učinak varfarina kod bolesnika s fibrilacijom atrijske

Fibrilacija atrijske (FA) smatra se najčešćom aritmijom u kliničkoj praksi. Može biti praćena tromboembolijskim komplikacijama koje često mogu biti uzrok smrti pacijenta. Najteža komplikacija zasigurno je moždani udar, koji je poželjno prevenirati. Neka istraživanja pokazuju da se 2/3 moždanih udara može spriječiti primjenom adekvatne antikoagulantne terapije (AVK i NOAK).

Prikupljeni su podaci 743 pacijenata s nevalvularnom, od ranije dijagnosticiranom FA koji su na KBC Zagreb bili upućeni iz svih krajeva RH. Postavljena je hipoteza prema kojoj terapijski učinak antikoagulantnih lijekova odgovara adekvatnoj terapijskoj preporuci te ESC smjernicama.

Rezultati dobiveni istraživanjem su pomalo iznenađujući. Ukupno 75.5% pacijenata imalo je adekvatnu preporuku za terapiju (AVK i NOAK), međutim samo 31.4% pacijenata imalo je PV-INR vrijednost unutar preporučenog terapijskog raspona. Dakle, prema preporučenoj terapiji nalazimo se ispred mnogo razvijenijih krajeva poput Sjeverne Amerike i Zapadne Europe, ali prema terapijskom efektu smo iza Indije i Kine. Također, pacijenti s drugim komorbiditetima, poput HA, DM te oni koji imaju HAS-BLED vrijednosti ≥ 3 češće su neadekvatno antikoagulirani.

Zaključak je da učinkovitost farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija FA znatno zaostaje za rezultatima dobivenim u zapadnim zemljama. Dobiveni podaci pokazatelji su nam kako i gdje poboljšati antikoagulantnu terapiju.

Ključne riječi: Fibrilacija atrijske, terapijski učinak, PV-INR vrijednost

2. Summary

Authors: Ivana Ježić

Title: Therapeutic effect of warfarin in patients with atrial fibrillation

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. It can be associated with mortality, largely due to its thromboembolic complications. Disabling stroke is the most severe of them. Some of the research suggest that appropriate anticoagulant therapy (VKA and NOAC) reduces the risk of thromboembolism by two thirds.

The relevant data was collected from 743 patients with nonvalvular, previously diagnosed AF being referred to KBC Zagreb from all the regions of Croatia. It was hypothesized that the therapeutic effect of anticoagulant drugs corresponds with adequate therapeutic recommendation and the ESC guidelines.

The obtained results were in many ways unexpected. Total 75.5% of patients had adequate therapy recommendation (VKA and NOAC), but only 31.4% of them had a PT-INR value within recommended therapeutic range. Therefore, according to the treatment recommendation we are in front of the much more developed regions, such as North America and Western Europe, but due to the therapeutic effect we are behind India and China. Also, patients with other comorbidities, such as HA, DM and those with HAS-BLED score ≥ 3 are more often inadequately anticoagulated.

The conclusion is that the effectiveness of pharmacological prevention of thromboembolic complications of AF in Croatia lags significantly behind the results shown in Western countries, but also offers the clues how and where to improve the treatment strategies.

Keywords: Atrial fibrillation, INR, prevention of thromboembolic complications

3. Uvod

Normalni srčani impuls nastaje u sinoatrijskom čvoru (SA čvor) koji se nalazi na ušću gornje šuplje vene u desni atrij (DA) srca. SA čvor je prirodni elektrostimulator, odnosno "pacemaker", čija aktivnost ovisi o autonomnom živčanom sustavu i cirkulirajućim hormonima. Električni impuls prenosi se preko atrijskog (AV) čvora gdje dolazi do usporenja provođenja, koje omogućuje adekvatno punjenje ventrikula krvlju. U daljnjem tijeku srčani impuls prolazi kroz His-Purkinjeov sustav koji uključuje Hisov snop, lijevu i desnu granu te u završetku razgranatu mrežu Purkinjeovih vlakana koja prenose srčani impuls na srčana mišićna vlakna [16]. Osim spomenutog, za pravilno kretanje srčanog impulsa potrebna je ravnoteža strukturalnih i ionskih komponenata, a dođe li do disbalansa razvija se poremećaj ritma, odnosno fibrilacija atrijska (FA) [6]. FA je najčešća aritmija u kliničkoj praksi. Ona je supraventrikularna, a karakterizira je kaotična električna aktivacija atrijska te gubitak mehaničke funkcije. Najvažniji alat za dijagnostiku FA je elektrokardiogram (EKG), u čijem se zapisu umjesto normalnih P valova nalaze brze oscilacije (fibrilacijski valovi) [2].

Epidemiološki gledano, FA se smatra bolešću stare populacije [8]. U općoj je populaciji prevalencija ove bolesti oko 2%, dok kod osoba starijih od 80 godina iznosi gotovo 10% [2]. Također, važno je napomenuti da je procijenjen godišnji porast incidencije od 9.7 na 1000 ljudi starijih od 70 godina [5]. FA postaje jedan od važnijih zdravstvenih problema zbog toga što njena incidencija i prevalencija rastu s povećanjem životne dobi, a činjenica je da stanovništvo sve više stari [2]. Što se tiče Republike Hrvatske, procijenjeno je da otprilike 90 000 ljudi boluje od FA, a smatra se da će se taj broj udvostručiti tijekom sljedećih 50 godina [6].

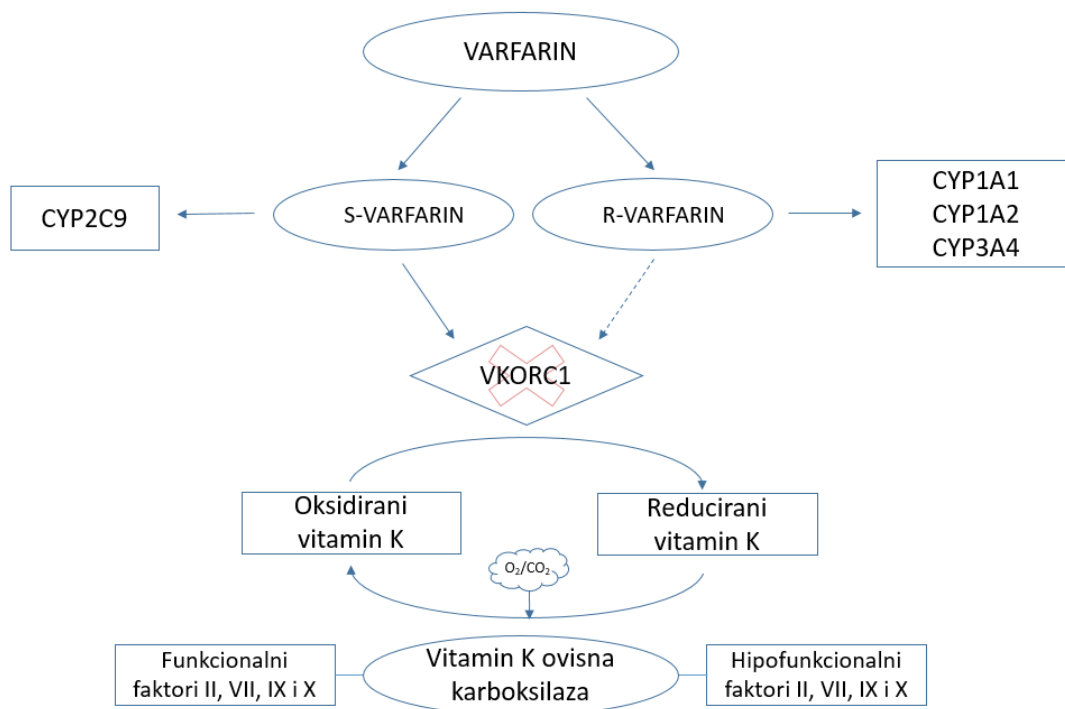
Klinički, FA se dijeli u nekoliko podvrsta: paroksizmalna (rekurentne epizode koje traju kraće od 48h), prezistentna (rekurentne epizode traju duže od 48h) te permanentna (trajni osnovni ritam) [6] [17]. Gubitak organizirane kontrakcije atrijska dovodi do različitih kliničkih scenarija poput palpitacija, vrtoglavice, slabosti, ishemije miokarda te najvažnijih, zatjenja srca i tromboembolijskih događaja. Također, FA može imati potpuno asimptomatsku kliničku sliku [2].

Zbog svojih komplikacija, FA ima važan doprinos u morbiditetu i mortalitetu stanovništva [8]. Mortalitet pacijenata oboljelih od FA, veći je u odnosu na populaciju koja ne boluje od te bolesti. Povećana smrtnost velikim je dijelom povezana s tromboembolijskim komplikacijama FA, od kojih je najvažniji moždani udar. Čak 20-25% svih moždanih udara posljedica je FA [2].

Što se tiče liječenja FA, postoje tri glavna cilja, a to su kontrola ritma, kontrola frekvencije te prevencija tromboembolijskih događaja. U postizanju navedenih ciljeva postoji nekoliko terapijskih mogućnosti poput farmakoterapije, električne kardioverzije, elektrostimulacije, kateterske ablacije te antitrombotske terapije [2]. Prije samog početka liječenja, važno je pacijentima procijeniti rizik od moždanog udara. Prema ESC (European Society of Cardiology) smjernicama iz 2012. godine najbolji alat za takvu procjenu je sustav bodovanja CHA₂DS₂-VASc [eng. congestive heart failure or left ventricular dysfunction, hypertension, age \geq 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled)-vascular disease, age 65–74 and sex category (female)] score [13]. Terapija za prevenciju tromboembolijskih incidenata FA nosi sa sobom određene komplikacije, stoga je važno svim pacijentima procijeniti rizik od krvarenja. To se može učiniti pomoću drugog sustava bodovanja, čiji akronim glasi HAS-BLED [eng. hypertension (i.e. uncontrolled blood pressure), abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR (if on warfarin), elderly (e.g. age.65, frail condition), drugs (e.g. aspirin, NSAIDs)/alcohol concomitantly] score [13].

Teoretski, rana dijagnoza i započinjanje liječenja može ograničiti progresiju FA. Smatra se da personalizirani pristup pacijentima oboljelima od FA može poboljšati rezultate kroz strategiju liječenja prilagođenu patofiziologiji, rizičnim čimbenicima te genetskoj predispoziciji pojedinca [14]. Jedina terapija koja jasno utječe na prognozu FA, odnosno smanjuje smrtnost pacijenata je antitrombotska terapija [2]. Prema ESC smjernicama iz 2012. godine adekvatnom terapijom za prevenciju tromboembolijskih komplikacija smatraju se antagonisti vitamina K (AVK) te novi oralni antikoagulantni lijekovi (NOAK). Još uvijek često korišteni lijekovi za ovu namjenu, acetilsalicilna kiselina (ASA) te klopidoogrel smatraju se neadekvatnima [11]. Najširu upotrebu u sprječavanju tromboembolijskih komplikacija FA, zasigurno ima varfarin, lijek iz skupine AVK. Pri korištenju ovog lijeka ključnu ulogu ima prilagodba doze kako bi se postigao balans između adekvatne antikoagulacije i prevencije tromboembolije, a da se pritom ne poveća rizik od krvarenja [12]. Pacijente na terapiji AVK potrebno je redovito monitorirati. Za tu svrhu koristi se univerzalna mjera izražavanja protrombinskog vremena (PV) poznatija kao PV-INR (eng.international normalized ratio). Jedan od glavnih ciljeva u primjeni oralne antikoagulantne terapije je upotrijebiti nanjižu moguću dozu kojom će se postići preporučeni terapijski raspon INR-a od 2.0 do 3.0 [10].

Varfarin je racemična smjesa koja se sastoji od R- i S-enantiomera. Snažniji S-enantiomer se uglavnom metabolizira pomoću citokroma P450 (CYP2C9). Farmakološki učinak varfarina je posredovan inhibicijom vitamin K epoksid reduktaza kompleksa 1 (VKOR C1). To dovodi do smanjenih koncentracija aktiviranih faktora zgrušavanja (II., VII., IX. i X.) i rezultira terapijskom antikoagulacijom [3].



Slika 1: Djelovanje varfarina

S obzirom na činjenicu da je FA najčešća aritmija te može imati teške komplikacije, a lijekovi za sprječavanje istih postoje, odabrala sam ovo područje kao temu svog diplomskog rada kako bih detaljnije istražila koliki je zapravo njihov terapijski učinak s epidemiološkog stajališta. Podatke o pacijentima prikupljala sam na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb te ih usporedila s ESC (European Society of Cardiology) smjernicama i podacima o pacijentima oboljelima od FA u zemljama Istočne Europe, ali i zemljama zapadnog svijeta.

4. Hipoteza

Terapijski učinak varfarina kod pacijenata oboljelih od FA u skladu je s preporukom adekvatne antikoagulantne terapije (AVK i NOAK).

5. Opći i specifični ciljevi rada

U ovoj cjelini ukratko ću opisati primarni cilj istraživanja. Najteža tromboembolijska komplikacija FA zasigurno je moždani udar koji često može imati fatalan ishod za pacijenta. U svrhu sprječavanja tromboembolijskih komplikacija FA koristi se oralna antikoagulantna terapija (OAK), skupina lijekova u koju se ubrajaju AVK i NOAK. Da bi prevencija bila uspješna, potrebno je primijeniti adekvatnu dozu i postići preporučeni terapijski raspon INR-a, odnosno postići dobar terapijski učinak lijeka.

5.1. Opći ciljevi rada

Usporediti terapiju preporučenu pacijentima s PV-INR vrijednostima i na taj način izraziti terapijski učinak varfarina, najčešće propisivanog lijeka iz skupine AVK. Za ostvarivanje općeg cilja bilo je potrebno odrediti neke specifične ciljeve.

5.2. Specifični ciljevi rada

1. Usporedba terapije preporučene pacijentima sa ESC smjernicama za sprječavanje tromboembolijskih komplikacija FA. Koliko pacijenata prima adekvatnu antikoagulantnu terapiju?
2. Koliko je pacijenata u skupini s indikacijom za OAK neadekvatno liječeno s obzirom na ESC smjernice?
3. Koliko se pacijenta oboljelih od FA na terapiji AVK nalazi izvan preporučenog terapijskog raspona?
4. Koji rizični čimbenici pridonose neadekvatno reguliranom INR-u?

6. Materijali i metode

6.1. Prikupljanje podataka

U prikupljanju podataka koristila sam informacije iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS–a) birajući pacijente s dijagnozom FA, odnosno I48 prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB–10). BIS je operativni sustav koji prikuplja podatke o pacijentima hospitaliziranim u KBC-u Zagreb od 2010. godine. Analizirala sam podatke 1048 pacijenata hospitaliziranih na KBC-u Zagreb u 2014. i 2015. godini. Za potrebe rada uzimani su pacijenti s nevalvularnom, od ranije dijagnosticiranom FA.. Nevalvularna FA je FA u odsustvu mitralne stenoze i mehaničkih valvula. Za analizu sam koristila anamnezu, laboratorijske nalaze te otpusno pismo. Nakon toga sam podatke numerički kodirala te registrirala ukupno 20 varijabli. CHA₂DS₂-VASc score te HAS-BLED score derivirani su iz prikupljenih podataka.

6.2. Određivanje indikacije za OAK

Kako bi se pacijentima preporučila adekvatna terapija potrebno je postaviti točnu dijagnozu i odrediti rizik od moždanog udara te krvarenja. To se može činiti pomoću već spomenutih sustava bodovanja CHA₂DS₂-VASc score te HAS-BLED score. Pri izračunavanju rizika od moždanog udara CHA₂DS₂-VASc score treba imati na umu da svaki rizični čimbenik nosi jedan bod, izuzev prijašnjeg moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA) te dobi veće ili jednake od 75 godina koji nose dva boda. Oralna antikoagulantna terapija potrebna je pacijentima muškog spola čiji je CHA₂DS₂-VASc score veći ili jednak 1 te pacijenticama koje imaju broj bodova veći ili jednak 2. Ukoliko je CHA₂DS₂-VASc score jednak 0, terapija nije potrebna (vidi Tablicu 1) [11]. S obzirom na činjenicu da je jedna od komplikacija OAK krvarenje, kada je HAS-BLED score veći ili jednak 3, treba biti oprezan i reevaluirati pacijentovu terapiju. Važno je napomenuti kako ovo nije kontraindikacija za OAK, već postoji mogućnost da je potrebno promijeniti dozu lijeka.

Tablica 1: ESC smjernice za terapiju nevalvularne FA. Pacijentima koji imaju broj bodova veći ili jednak 1 potrebna je oralna antikoagulantna terapija (OAK)

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	European Society of Cardiology
CHA ₂ DS ₂ -VASc score = 0	Terapija nije potrebna
CHA ₂ DS ₂ -VASc score = 1	AVK (cilj INR 2.0 - 3.0), NOAK
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2	AVK (cilj INR 2.0 - 3.0), NOAK

6.3. Definiranje neadekvatno liječenih pacijenata

Kako bi adekvatno mogli prikazati rezultate bilo je potrebno definirati neke pojmove. Jedan od glavnih parametara pomoću kojeg smo analizirali sukladnost farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija FA je terapija preporučena pacijentima. S obzirom na to da u skupinu neadekvatno liječenih pacijenata pripadaju i oni koji su prekomjerno antikoagulirani ($INR > 3.0$), kao i oni koji su neadekvatno ($INR < 2.0$) ili uopće nisu antikoagulirani, bilo je potrebno uvesti novi pojam (hipotretirani) [7]. Prema ESC smjernicama iz 2012. godine, adekvatnom terapijom za FA smatraju se lijekovi iz skupine AVK i NOAK [11]. Dakle, hipotretirani pacijenti su oni kojima je preporučena neadekvatna terapija poput acetilsalicilne kiseline (ASA) ili klopidogrela te oni kojima lijekovi uopće nisu preporučeni.

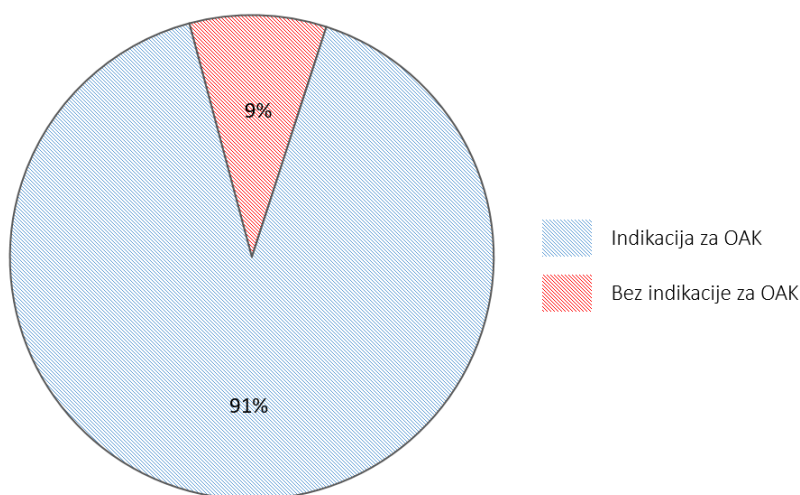
6.4. Statističke metode

Nakon unosa svih varijabli u Microsoft Excel tablicu krenuli smo statistički obrađivati podatke kako bi dobili rezultate. Sve su registrirane varijable sažete metodama deskriptivne statistike uz adekvatne mjere centralne tendencije. Dob bolesnika i INR (kao kontinuirane varijable), prikazani su kao medijani uz pripadajući interkvartilni raspon (25 - 75%). Kategorijske varijable izražene su kao relativne frekvencije uz apsolutne frekvencije u zagradama. Za statističku analizu pojedinih parametara korišteni su statistički programi za računala (Microsoft Office Excel 2007, verzija 12.0 te StataCorp Stata, verzija 13.0) uz primjenu prikladnih parametrijskih i neparametrijskih metoda kako je u nastavku navedeno. Distribucije pojedinih parametara testirane su na normalnost pomoću Kolmogorov-Smirnov testa. Fisherov egzakti test i χ^2 test korišteni su za određivanje razlike u prevalenciji diskretnih varijabli, a Mann-Whitney U test za testiranje kontinuiranih varijabli. Razina statističke značajnosti (p) postavljena je na $p < 0.05$. Ukupan broj ispitanika u analiziranim podskupinama dosatatan je za usporedbu razlike prevalencije varijabli veće od 10% uz statističku snagu testova od 80%.

7. Rezultati

S epidemiološkog gledišta, terapijski učinak lijekova za prevenciju tromboembolijskih komplikacija FA u RH nije bio dovoljno istraživano područje. Upravo zbog toga odlučila sam ovu temu uzeti kao temu svog diplomskog znanstvenog rada. U ovoj cjelini opisati ću dobivene rezultate i pritom se ponajviše orijentirati na varfarin, najčešće propisivani lijek u ovoj skupini.

U istraživanje je uključeno 1048 pacijenata koji su na KBC Zagreb upućeni iz različitih krajeva Hrvatske. Od ukupnog broja pacijenata, 743 je udovoljavalo kriteriju nevalvularne, od ranije dijagnosticirane FA. Ukupno 305 pacijenata imalo je novodijagnosticiranu FA te kao takvi nisu imali preporuku OAK i nisu bili adekvatan uzorak za istraživanje. Nakon toga uzorak od 743 pacijenta podjelila sam prema ESC smjernicama u dvije skupine. Prva skupina bila je nešto manja, ukupno 68 pacijenata (9%) te nije imala indikaciju za OAK. U drugoj skupini bili su pacijenti s jasnom indikacijom za OAK, njih 675, odnosno 91% (Vidi sliku 2).



Slika 2: Prikaz raspodjele uzorka

Jedan od glavnih parametara u istraživanju bio je podatak o terapiji preporučenoj pacijentima. Kako bi odredili koliki je terapijski učinak varfarina, bilo je potrebno vidjeti koliko pacijenata koristi taj lijek u svrhu sprječavanja tromboembolijskih komplikacija FA. Osim toga bilo je potrebno istražiti koliko pacijenata kao preporučenu terapiju uzima NOAK, kako bi vidjeli koliko ih ukupno ima adekvatnu preporuku za liječenje. Pokazalo se da 66.5% pacijenata ima preporuku za terapiju AVK (Tablica 2, $p=0.032$), a 9% pacijenata uzima NOAK. Uzevši ove rezultate u obzir, vidimo da 510 pacijenata, odnosno 75.5% ima adekvatnu terapijsku preporuku. Osim adekvatne preporuke, vidljivo je da su nekim pacijentima preporučeni ASA (21.5%), klopidoogrel (2.5%), a neki pacijenti uopće nisu imali terapiju (13.5%). Ovakva preporuka se prema ESC smjernicama iz 2012. godine smatra neadekvatnom.

Tablica 2: Terapija preporučena pacijentima

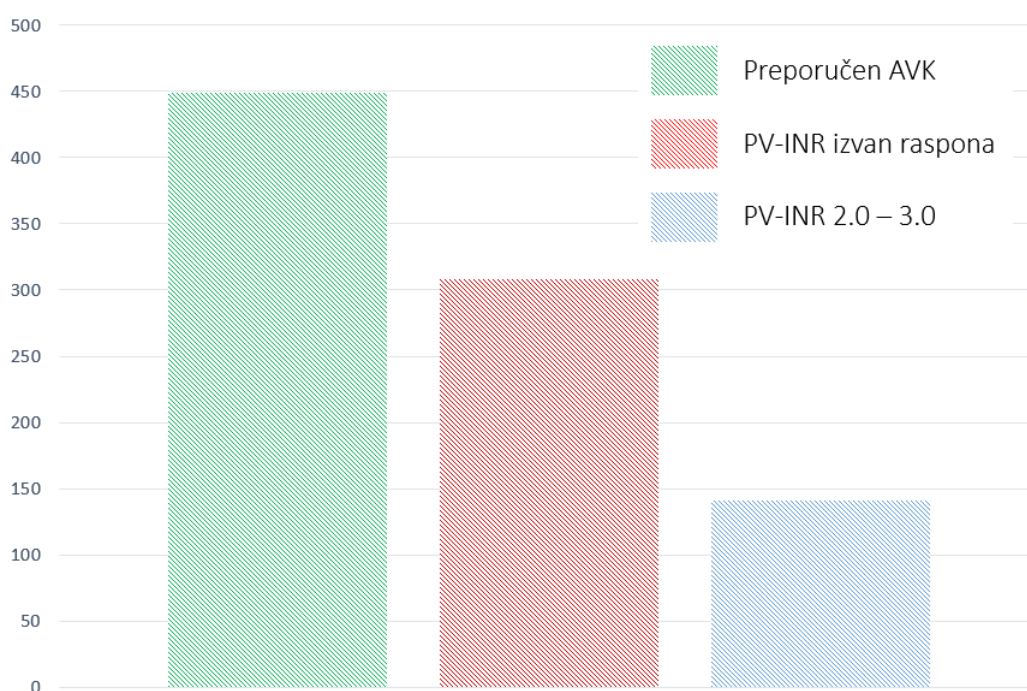
Preporučena terapija	n=675	p
Preporučen AVK	66.5% (449)	0.032
Preporučen dabigatran	7.4% (50)	0.152
Preporučen apiksaban	0.1% (1)	1
Preporučen rivaroksaban	1.5% (10)	0.82
Preporučen NOAK	9.0% (61)	0.148
ADEKVATNO	75.5% (510)	0.166
Preporučena ASA	21.5% (145)	0.114
Preporučen klopidoogrel	2.5% (17)	0.183
Ništa	13.5% (91)	0.098

Vidjevši da broj pacijenata s neadekvatnom terapijskom preporukom nije zanemariv, cilj je bio prikazati udio hipotretiranih pacijenata s obzirom na rizične čimbenike te istražiti mogli li neki od njih utjecati na preporuku liječenja. Tablica 3 prikazuje udio hipotretiranih pacijenata prema rizičnim čimbenicima od ukupnog broja neadekvatno liječenih. Statistički značajne razlike u promatranim varijablama pokazuju da su pacijenti s CAD (Tablica 3, $p < 0.001$) te oni s HAS-BLED vrijednostim ≥ 3 (Tablica 3, $p = 0.016$) češće hipotretirani. Razlike među ostalim promatranim rizičnim čimbenicima nisu bile statistički značajne.

Tablica 3: Prikaz udjela neadekvatno liječenih pacijenata s anamnezom opterećenom rizičnim čimbenicima

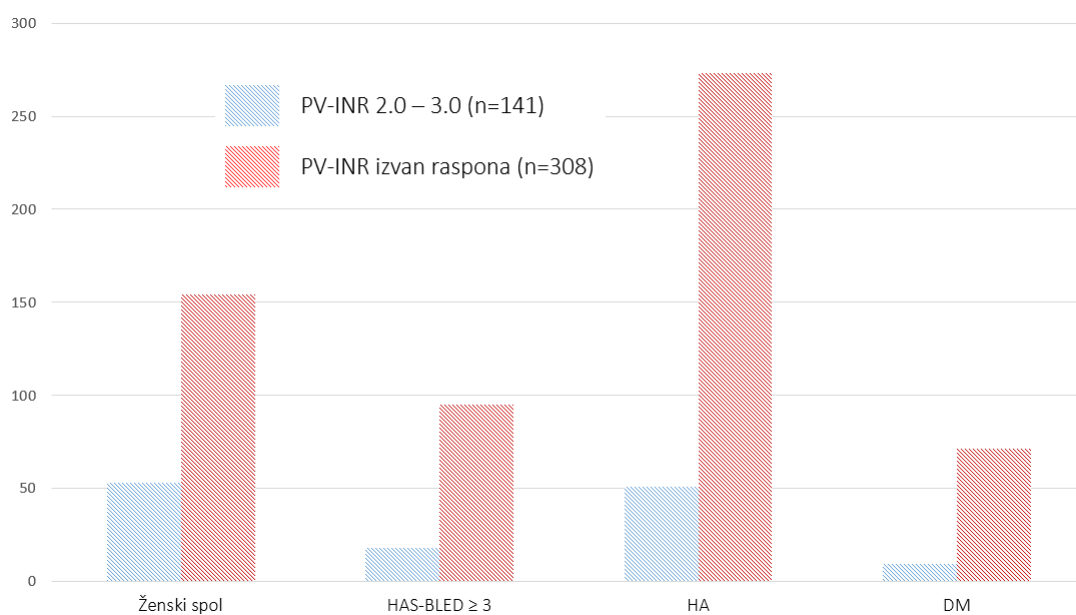
Rizični čimbenik	Liječenje (n=436)	Hipotretirani (n=239)	p
Ženski spol	47.5% (207)	41% (98)	0.106
Dob (godine)	71 (63 - 78)	72 (64 - 81)	0.114
HA	87.4% (381)	88.3% (211)	0.733
DM	18.8% (82)	22.6% (54)	0.241
CVI	9.2% (40)	11.3% (27)	0.378
CAD	13.1% (57)	28.5% (68)	< 0.001
PAD	7.6% (33)	11.7% (28)	0.072
Kong. zatajenje	38.5% (168)	34.7% (83)	0.328
HASBLED ≥ 3	25.9% (113)	34.7% (83)	0.016

S obzirom na rezultate koji pokazuju da su varfarin i ostali AVK najčešće propisivani lijekovi, a poznato je da pacijenti na takvoj terapiji moraju biti redovito monitorirani, bilo je potrebno istražiti koliko se pacijenata nalazi u preporučenom terapijskom rasponu PV-INR-a od 2.0 do 3.0, a koliko izvan njega. PV-INR vrijednost manja od 2.0 govori u prilog neučinkovitosti terapije te da je pacijentu potrebna veća doza lijeka, dok PV-INR vrijednost veća od 3.0 povećava rizik od jedne ozbiljne nuspojave, a to je krvarenje. Vidljivo je da ukupno 449 pacijenata kao preporučenu terapiju uzima varfarin i ostale AVK, a samo 141 pacijent ima PV-INR vrijednost u preporučenom terapijskom rasponu, dok se čak 308 pacijenata nalazi izvan tog raspona (Slika 2). Iako rezultat nije statistički značajan ($p=0.283$), itekako je zabrinjavajuć i govori o tome da je terapijski efekt varfarina kod naših pacijenata vrlo malen, svega 31.4%.



Slika 3: Terapijski efekt varfarina

Pacijenti koji boluju od FA uglavnom su osobe starije životne dobi koje u svojoj anamnezi osim aritmije imaju i druge bolesti, odnosno komorbiditete. S obzirom na rezultate koji pokazuju da se većina pacijenata nalazi izvan preporučenog terapijskog raspona od 2.0 do 3.0, bilo je potrebno istražiti koji komorbiditeti mogu utjecati na lošiju reguliranost PV-INR vrijednosti. Vidljivo je da žene (Slika 4, $p=0.014$), osobe koje istodobno boluju od HA (Slika 4, $p<0.001$), DM (Slika 4, $p<0.001$) te osobe koje imaju HAS-BLED vrijednosti ≥ 3 (Slika 4, $p<0.001$) češće imaju nedostatan reguliran PV-INR. Osim pacijenata s ovim komorbiditetima važno je spomenuti i osobe starije životne dobi pa je tako istraživanje pokazalo da su pacijenti s PV-INR vrijednostima izvan preporučenog raspona u prosjeku stariji (72 godine, IP 64-79, $p=0.003$) od pacijenata koji se nalaze unutar raspona (68 godina, IP 60.5-75.5, $p=0.003$). Mogući razlozi ovakvih rezultata bit će detaljnije opisani u raspravi.



Slika 4: Prikaz pacijenata s komorbiditetima unutar i izvan preporučenog terapijskog raspona PV-INR vrijednosti

8. Rasprava

Starenjem stanovništva raste incidencija FA, a samim time i pojava njenih komplikacija [2]. Najčešća i najopasnija tromboembolijska komplikacija FA je svakako moždani udar, a za sprječavanje spomenutih koristi se OAK. Smatra se da se čak 2/3 CVI-a može spriječiti primjenom adekvatne antikoagulantne terapije [9]. Europsko kardiološko društvo je 2012. godine izdalo smjernice kojih bi se trebao pridržavati svaki liječnik koji se bavi ovim područjem medicine. Prema njima se adekvatnom antikoagulantnom terapijom smatraju AVK i NOAK, a neadekvatnom ASA i klopidogrel koji su se dotada često propisivali s ciljem sprječavanja tromboembolijskih incidenata [11].

Zbog nedostatka epidemioloških podataka o pacijentima oboljelima od FA te njihovoj terapiji za prevenciju tromboembolijskih događaja, odlučila sam ovo područje uzeti kao temu svog diplomskog rada. Iz istog razloga rezultate sam mogla usporediti jedino s ESC smjernicama te sličnim istraživanjima na području Zapadne i Istočne Europe te ostatka svijeta.

U RH najčešće propisivani lijekovi za sprječavanje tromboembolijskih komplikacija su AVK, među kojima se ističe varfarin. U ovom je istraživanju čak 66.5%, odnosno 449 pacijenata kao preporučenu terapiju koristilo upravo AVK. Ako ovom broju pacijenata dodamo one koji su kao preporučenu terapiju uzimali NOAK (61), dobit ćemo rezultat od 75.5% pacijenata koji prema ESC smjernicama imaju adekvatnu terapijsku preporuku. Također, ako ove rezultate usporedimo s drugim zemljama, iznenađujuće je da se po preporuci adekvatne terapije nalazimo ispred mnogo razvijenih krajeva svijeta poput Sjeverne Amerike (43.8%), Zapadne Europe (41.6%) te Kine (13.7%) [15]. Osim preporučene terapije, kao parametar terapijskog efekta antikoagulantnih lijekova koristila sam PV-INR vrijednost. Zanimljiv je rezultat koji govori da se samo 141 pacijent, odnosno njih 31.4% nalazi unutar preporučenog terapijskog raspona PV-INR vrijednosti. Gledajući ovaj parametar primjetila sam da najbolje reguliran PV-INR ima Zapadna Europa, gdje čak 67% pacijenata ima PV-INR unutar preporučenog raspona, iza nje se nalaze Istočna Europa sa 59% te Sjeverna Amerika sa 54% adekvatno antikoaguliranih pacijenata. Kao zemlje s najlošije reguliranim PV-INR vrijednostima spominju se Kina, sa 36% adekvatno antikoaguliranih pacijenata te Indija sa rezultatom od 35% [15]. Prema ovim rezultatima RH se nalazi iza zemalja s najlošije reguliranim PV-INR vrijednostima, što je zaista zabrinjavajuće, ali i začuđujuće s obzirom na dobru terapijsku preporuku.

Sljedeće pitanje koje se nameće je koji je razlog ovako malom terapijskom učinku varfarina i ostalih AVK kod pacijenata oboljelih od FA u RH. Kako bi liječnici mogli adekvatno pratiti zdravstveno stanje svojih pacijenata važno je znati uzimaju li oni redovito preporučenu

terapiju. Naime, začuđujuće je da je terapijski efekt manji nego u ostalim zemljama, a preporuka terapije bolja. Ovakvom raspletu situacije može pridonijeti nekoliko razloga, a jedan od njih je svakako da se pacijenti ne drže preporuke za liječenje. Također, u obzir treba uzeti i mogućnost da liječnici ne propisuju adekvatnu dozu lijeka i ne mijenjaju je prema monitoriranim PV-INR vrijednostima. Razlog tome može biti strah od nuspojava poput krvarenja, što se u ovom istraživanju posebno vidjelo kod pacijenata s HAS-BLED vrijednostima ≥ 3 , ili nedovoljna informiranost, no to može biti predmet nekog drugog istraživanja. Ostali mogući razlozi su da u RH postoji genetska mutacija CYPova ili naši pacijenti konzumiraju hranu bogatu vitaminom K. Izomeri varfarina i njihovi metabolički putevi već su prethodno objašnjeni u uvodu. Lijekovi koji su induktori ili inhibitori navedenih metaboličkih puteva modificiraju učinak varfarina na način da smanjuju ili povećavaju njegovu koncentraciju u plazmi [1]. Interakcija amiodarona, antiaritmika III. klase i varfarina je farmakokinetička interakcija u smislu inhibicije metabolizma varfarina u jetri, odnosno inhibicije CYP2C9 i CYP3A4 izoenzima. S obzirom na činjenicu da na području Istočne Europe nisu nađene značajne mutacije CYP izoenzima te ne postoje podaci o drastičnim razlikama u konzumaciji hrane bogate vitaminom K u odnosu na RH, ovi razlozi su malovjerojatni uzrok lošem terapijskom efektu varfarina u našim krajevima.

Promatrajući ostale rezultate primijetila sam da pacijenti koji uz FA imaju i druge komorbiditete češće imaju lošije reguliranu PV-INR vrijednost. Tako su pacijenti koji istodobno boluju od HA ili DM češće imali PV-INR izvan preporučenog terapijskog raspona, što možda možemo protumačiti njihovim smanjenim higijensko dijetetskim mjerama. Osim njih, već spomenuti pacijenti s visokim HAS-BLED vrijednostima također su imali loše reguliran PV-INR, a razlog tome može biti strah od krvarenja. Naime, takvi pacijenti imaju veći rizik za krvarenje te liječnici unatoč njihovim niskim PV-INR vrijednostima često izostavljaju antikoagulantne lijekove upravo zbog straha od ove neželjene nuspojave. Treba napomenuti da ovako visoke HAS-BLED vrijednosti ne znače kontraindikaciju za primjenu antikoagulantne terapije, već pojačan oprez pri primjeni iste. Između ostalog, istraživanje je pokazalo da ženski spol također ima češće loše reguliranu PV-INR vrijednost. Čak 74.4% žena se nalazi izvan preporučenog terapijskog raspona PV-INR vrijednosti ($p=0.014$), dok se u istoj situaciji nalazi nešto manje osoba muškog spola, njih 63% ($p=0.014$). Još uvijek nije poznato koji je razlog tome, radi li se o endokrinološkim osobinama žena, za koje znamo da se mijenjaju na prelasku u stariju životnu dob ili o nekom drugom razlogu, zasad možemo samo nagađati, a u budućnosti i istražiti.

Uz varfarin, adekvatnu antikoagulantnu terapiju čine lijekovi iz skupine NOAK-a. Najpoznatiji je dabigatran, lijek koji izravno inhibira trombin i na taj način djeluje antikoagulacijski. Osim njega važno je spomenuti rivaroksaban i apiksaban, izravne inhibitore faktora Xa. Ovi lijekovi imaju nekoliko prednosti u odnosu na varfarin, a neke od njih su brži

početak djelovanjem kraći poluživot, manje interakcija s drugim lijekovima te predvidiva farmakokinetika koja ukida potrebu rutinskog monitoriranja PV-INR vrijednosti. Jedan od nedostataka je nepostojanje antidota koji bi u slučaju predoziranja mogli spriječiti učinak lijeka [18]. Osim toga, u nekim se kliničkim istraživanjima pokazalo da dabigatran smanjuje rizik od tromboembolijskih komplikacija FA slično ili više od varfarina uz manji rizik od krvarenja, ovisno o dozi [4]. Unatoč svim prednostima dabigatrana, u RH je varfarin i dalje najčešće propisivani lijek za sprječavanje tromboembolijskih komplikacija FA. U ovom je istraživanju 449 pacijenata koristilo varfarin, a samo 61 pacijent je kao terapiju koristio NOAK. Jedan od razloga za ovu situaciju je svakako činjenica da se u RH ovaj lijek nalazi na listi B Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje te se treba nadoplaćivati, a ekonomska situacija naših građana često ne dopušta ovakve izdatke [19].

Jedan od glavnih nedostataka ovog istraživanja je veličina uzorka, a da bi se postigla veća osjetljivost statističkih metoda potrebno je povećati broj ispitanika. Također, uzorak je pripremljen od pacijenata iz samo jedne bolnice, u ovom slučaju to je KBC Zagreb pa tako populacija RH nije prikazana proporcionalno. Osim toga, moguće su pogreške u medicinskoj dokumentaciji koja je bila izvor podataka za istraživanje, kao i pogreške prilikom upisivanja i analize podataka.

Ovo istraživanje može poslužiti kao polazišna točka za neka buduća istraživanja iz ovog područja medicine. Izrazito je važno osvijestiti liječnike, a i pacijente o ovom problemu kako bi se u budućnosti situacija poboljšala te kako bi se terapijski učinak antikoagulantnih lijekova povećao. Napominjem, da bi to toga došlo, potrebna je suradnja liječnika koji se trebaju informirati o novim istraživanjima i vrstama lijekova, ali isto tako i pacijenata koji bi se trebali pridržavati preporučene terapije i ne shvaćati olako svoju bolest.

9. Zaključci

Na početku istraživanja postavljeni su određeni ciljevi i hipoteza prema kojoj je terapijski učinak varfarina u skladu s adekvatnom preporukom terapije s ciljem sprječavanja tromboembolijskih komplikacija FA. Rezultati istraživanja su pomalo iznenađujući i neočekivani. Ako usporedimo preporuku terapije sa ESC smjernica iz 2012. godine, 75.5% pacijenata ima adekvatnu terapijsku preporuku (AVK i NOAK), od čega čak 66.5% pacijenata koristi AVK. Gledajući ovaj parametar nalazimo se ispred mnogo razvijenijih zemalja poput Sjeverne Amerike te Zapadne Europe, međutim ako usporedimo PV-INR vrijednosti iz ovog istraživanja s navedenim zemljama, itekako zaostajemo za njima. Naime, samo 31.4% pacijenata ima PV-INR vrijednost unutar preporučenog terapijskog raspona, a prema ovom rezultatu nalazimo se iza Indije i Kine. Dakle, terapijski učinak antikoagulantnih lijekova u RH u odnosu na preporuku je zaista malen, a pacijenti češće imaju PV-INR vrijednost izvan terapijskog raspona pa samim time imaju i veći rizik od po život opasnih tromboembolijskih komplikacija FA. Osim toga, primjena lijekova iz skupine NOAK-a je relativno malena u odnosu na primjenu varfarina, unatoč svim prednostima dabigatrana. Također, pacijenti koji uz FA imaju i druge komorbiditete poput HA, DM, osobe starije životne dobi, osobe ženskog spola te oni koji imaju HAS-BLED vrijednosti ≥ 3 češće su neadekvatno antikoagulirani. Sve ovo govori u prilog većem riziku od moždanog udara te bi sve svakako trebalo raditi na tome da se situacija poboljša.

10. Zahvale

Zahvaljujem prof.dr.sc Antonu Šmalcelju što je omogućio izradu ovog rada, koji bez njegove velikodušne pomoći ne bi mogla realizirati.

Znanstvenom radu doprinjeo je dr.sc Karlo Golubić koji je pomagao analizi statističkih podataka te mu ovim putem zahvaljujem.

Posebno zahvale idu djelatnicima Zavoda za opću kardiologiju Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb koji su mi omogućili da nesmetano radim i pišem ovo istraživanje u prostorijama Zavoda.

Na kraju bih se zahvalila svojoj obitelji, prijateljima i dečku Antunu koji su me podržavali i usmjeravali tokom studija.

11. Literatura

- [1] E. Čatić Ćuti. Pojačan učinak varfarina uslijed inetrakcije s amiodaronom - prikaz slučaja. <http://www.plivamed.net>, Srpanj 2014.
- [2] R. Bernat. Pharmacological therapy of atrial fibrillation. *MEDICUS*, 19(2):203–214, 2010.
- [3] N. Bozina. The pharmacogenetics of warfarin in clinical practice. *Biochemia Medica*, 20:33–44, 2010.
- [4] S. J. Connolly et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 361, 2009.
- [5] L. I. Ganz. Epidemiology of and risk factors for atrial fibrillation. <http://www.uptodate.com>, October 2015.
- [6] K. Golubić. *Genski polimorfizmi estrogenskog receptora alfa, androgenog receptora i aromataze u izoliranoj fibrilaciji atrijske*. PhD thesis, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2013.
- [7] J. Hirsh et al. American heart association/american college of cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*, 107:1692–1711, 2003.
- [8] Y. Iwasaki et al. Atrial fibrillation pathophysiology. *Circulation*, 124:2264–2274, 2011.
- [9] D. Kotecha and J. P. Piccini. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *European Heart Journal*, 36:3250–3257, 2015.
- [10] M. Kuruvilla and C. Gurk Turner. A review of warfarin dosing and monitoring. *Baylor University Medical center proceedings*, 14:305–306, 2001.
- [11] D. A. Lane and G. Y. Lip. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*, 126:860–865, 2012.
- [12] M. Lind et al. Variability of inr and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Elsevier*, 129:32–35, 2012.
- [13] G. Y. Lip. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 34:1041–1049, 2013.
- [14] S. Nattel et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *European Heart Journal*, 35:1448–1456, 2014.

- [15] J. Oldgren et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15 400 emergency department patients in 46 countries: The re-ly atrial fibrillation registry. *Circulation*, 129:1568–1576, 2014.
- [16] N. Pavlović. Fibrilacija atrijsa. <http://www.plivazdravlje.hr>, June 2016.
- [17] P. J. Podrid. Paroxysmal atrial fibrillation. <http://www.uptodate.com>, March 2016.
- [18] D. M. Siegal and M. Crowther. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *European Heart Journal*, 34:489–500, 2013.
- [19] Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Tražilica za lijekove. <http://www.hzzonet.hr>, April 2016.

12. Životopis

Rođena sam 02.10.1991. godine u Bjelovaru, gdje sam završila osnovnu školu i opću gimnaziju. Nakon završene srednje škole, 2010. godine, odlučila sam upisati Medicinski fakultet na kojemu trenutno završavam VI. godinu. Stečeno znanje motiviralo me da pored redovnih studentskih obaveza sudjelujem u više projekata. Na II. godini volontirala sam na odjelu kardiokirurgije KB Dubrava kod prof.dr.sc. Ž. Sutlića. Tijekom IV. i V. akademske godine bila sam članica Studentske sekcije za pedijatriju, gdje sam sudjelovala u raznim aktivnostima. Također, članica sam studentske organizacije EMSA punih dvije godine, gdje sam sudjelovala u organizaciji i izvedbi projekta Bolnica za medvjediće Zrinjevac 2015. Želja za stjecanjem novih znanja i iskustava potakla me da se pridružim Twinning projektu na Sveučilištu u Leidenu u Nizozemskoj, 2015. godine. Slušajući kliničke predmete počelo me zanimati područje interne medicine, posebno područje kardiologije, kojega sam odlučila odabrati kao temu svog diplomskog rada.